



TITLE:

膀胱癌組織内の浸潤リンパ球の検討

AUTHOR(S):

藤本, 佳則; 長谷川, 義和; 加藤, 直樹; 酒井, 俊助; 栗山, 学; 河田, 幸道; 西浦, 常雄; 竹内, 敏視; 磯貝, 和俊

CITATION:

藤本, 佳則 ...[et al]. 膀胱癌組織内の浸潤リンパ球の検討. 泌尿器科紀要 1983, 29(9): 1037-1045

ISSUE DATE:

1983-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120246>

RIGHT:

膀胱癌組織内の浸潤リンパ球の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

藤本 佳則・長谷川義和

加藤 直樹・酒井 俊助

栗山 学・河田 幸道

西 浦 常 雄

大垣市民病院泌尿器科（医長：磯貝和俊博士）

竹内 敏視・磯貝 和俊

THE STUDY OF INFILTRATING LYMPHOCYTES IN
THE TISSUES OF BLADDER CARCINOMA

Yoshinori FUJIMOTO, Yoshikazu HASEGAWA,

Naoki KATO, Shunsuke SAKAI,

Manabu KURIYAMA, Yukimichi KAWADA and Tsuneo NISHIURA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director; Prof. T. Nishiura, M.D.)*

Toshimi TAKEUCHI and KAZUTOSHI ISOGAI

*From the Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital**(Chief: K. Isogai, M.D.)*

Using 121 patients with bladder cancer operated on at our institutes, the relationship between lymphocyte infiltration and grading, staging or patients' prognosis was studied for evaluating regional immunocompetence in bladder cancer. There was no correlation between number of infiltrating lymphocytes and tumor grading or staging. However, the patients with high grade or advanced stage showed high recurrence rate and mortality. The same tendency was observed in patients whose tumor had few infiltrating lymphocytes.

A lymphocyte subset was detected in both peripheral blood and tumor extracts in 15 cases of bladder cancer. Compared with the normal controls, T cell percent was lower and T γ cell ratio was higher in peripheral blood of bladder cancer patients. T cell percent was almost equal in peripheral blood and in cancer tissue, but the T γ cell ratio in the cancer patients was much higher than that in blood. In the tumor tissues, high T cell and lower T γ cell percentages were observed at basal areas than those at superficial portions.

These results suggest that infiltrating lymphocytes may take part in the host response to the tumor in bladder cancer. Classification of these lymphocytes based upon function will be necessary for further study.

Key words: Bladder cancer, Infiltrating lymphocytes

緒 言

以前より先天性免疫不全症患者や免疫抑制剤を投与されている患者では、健康人に比して発癌頻度が高いという報告がある^{1,2)}。また逆に担癌患者においては、免疫能の低下を示すことが多いともいわれている^{3,4)}。一般に、癌の発生および増殖に関与する免疫機構は細胞性免疫が主体であると考えられており、癌の進展と細胞性免疫能の関係について論じている報告が近年多くなっている。

ところでその細胞性免疫についての検討は、全身性の免疫能の変化として末梢血中リンパ球数の変動、さらにその subset の変動、PHA や PPD などの皮内反応など多くの面からなされており、また、いっぽう、局所的な免疫能の変化として腫瘍組織へのリンパ球、好中球などの細胞浸潤の面からなされている。しかし局所的な変化についてはリンパ球を一括して検討しているものがほとんどであり、一部で特殊染色を用いて病理組織標本上で T cell, B cell の解析をしているにすぎない^{5,6)}。

そこでわれわれは、膀胱癌患者において、膀胱癌組織に浸潤したリンパ球と、異型度、深達度、患者の予後などとの関係を検討するとともに、癌組織内に浸潤したリンパ球について検討したので報告する。

対象および方法

1) 癌組織内リンパ球浸潤度の検討

1977年1月から1981年8月までに大垣市民病院泌尿器科、あるいは1978年1月から1981年8月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科にて膀胱癌に対する手術を施行され、その摘出標本の Hematoxylin-Eosin 染色でリンパ球浸潤の程度を判定するに十分な間質を有する症例121例を対象とした。性別は男子99名、女子24名、年齢は24~86歳に分布し平均年齢66.0歳であった。組織学的には、移行上皮癌118例、腺癌3例であった。リンパ球の浸潤度は、Nagell ら⁷⁾の方法に準じ、poor, moderate, marked の3段階で判定した。癌の異型度および深達度の判定は、日本泌尿器科学会の膀胱癌取扱い規約⁸⁾に従った。対象症例の異型度、深達度、手術方法などは Table 1 に示した。なお異型度、深達度、手術方法は、再発例では初発時のものについて記した。予後の判定は94例に対しおこない、初発後1年以内に、再発なし、再発あるも生存、再発し死亡の3群に分類した。

2) 癌組織内のリンパ球の subset の検討

前述の2施設における膀胱癌患者15例について、手

Table 1. Patients with bladder cancer examined for lymphocyte infiltration to the tumor tissue

1. No. of patients examined ; 121	
(Male ; 97, Female ; 24)	
2. Mean age ; 66.0 yrs. (from 24 to 86)	
3. Operation	
Total cystectomy ; 25	
Partial cystectomy ; 43	
Transurethral resection ; 53	
4. Histopathological classification	
1) Transitional cell carcinoma ; 118	
Adenocarcinoma ; 3	
2) Grading	
grade 1 ; 24	
grade 2 ; 41	
grade 3 ; 56	
5. Pathological staging	
pTa ; 3	
pT ₁ ; 14	
pT ₂ ; 13	
pT _{3a} ; 11	
pT _{3b} ; 12	
pT ₄ ; 4	

Table 2. Patients with bladder cancer examined for lymphocyte subsets

1. No. of patients examined ; 15	
(Male ; 14, Female ; 1)	
2. Mean age ; 66.7 yrs. (from 52 to 79)	
3. Operation	
Total cystectomy ; 7	
Partial cystectomy ; 8	
4. Histopathological classification	
Transitional cell carcinoma ; 15	
grade 1 ; 4	
grade 2 ; 4	
grade 3 ; 7	
5. Pathological staging	
pT ₁ ; 2	
pT ₂ ; 7	
pT _{3a} ; 3	
pT _{3b} ; 2	
pT ₄ ; 1	
6. Lymphocyte infiltration	
Poor ; 2	
Moderate ; 6	
Marked ; 7	

術前の末梢血中および手術により摘出された膀胱癌組織中のリンパ球のうち、T cell および IgG Fc receptor 陽性 T cell (以下 T_γ cell と略す) の百分率を算定した。なお、末梢血中の T cell 比、T_γ cell 比の対照として、健康人3名および泌尿器科の良性疾患患者12名の計15名を用いた。

また、3例においては、癌組織の表層部と基底部の2つの部分に分けて、それぞれについて T cell 比、T_γ cell 比を算定した。

15症例の年齢、性別、組織採取手術法、癌の組織型、異型度、深達度については Table 2 に示した。

末梢血からのリンパ球の分離は Ficoll-Conray 法によりおこない、T cell の検出法は橘ら⁹⁾の方法に準じ、T γ cell の検出法は Moretta¹⁰⁾の方法に準じておこなった。T cell の同定は羊赤血球との spontaneous rosette formation を利用し、4個以上の羊赤血球を付着した有核細胞を T cell とした。T γ cell の同定には、まず Ficoll-Conray 法により分離されたリンパ球を PBS にて 2×10^6 cells/ml に浮遊調整しておいた。そして非動化した牛胎児血清 (Fetal Calf Serum: FCS) にて 2×10^8 cells/ml に浮遊した羊赤血球を、さきのリンパ球浮遊液と同量添加し、1000 rpm, 5分間遠心した後、4℃にて1時間静置しておいた後、上清を捨て、沈降した層(羊赤血球とロゼット形成している T cell)を採取し、すみやかに羊赤血球を溶血させた後、PBS にて3回洗浄した後、PBS にて 1×10^6 cells/ml の T cell 浮遊液を作製した。その液を、Poly L-Lysine にて処理したマイクロプレートの各孔に $2 \mu\text{l}$ ずつ滴下させ、室温にて15分間放置後、各孔に FCS を $10 \mu\text{l}$ ずつ滴下させさらに15分間放置後、各孔を PBS にて洗浄した。さらに家兎を免疫して得た IgG 抗体で感作した牡牛赤血球の 2×10^8 cells/ml の浮遊液 (OX-EA IgG, 日本抗体研究所製)を各孔に $10 \mu\text{l}$ ずつ滴下させ、マイクロプレートを800 rpm, 5分間遠心した後、PBS にてマイクロプレートを洗浄し、Brilliant cresyl blue にて染色し鏡検した。T cell 200個以上を数え、OX-EA が3個以上付着したものを T γ cell と判定し、全 T cell に対する比率として表した。

癌組織内からのリンパ球の分離は、新鮮な癌組織を細切し、0.25%トリプシンを添加後、37℃で15分間攪拌し、ガーゼにて濾過後、ただちに濾液を氷水中にて冷却した。ついでそれを1500 rpm, 10分間遠心し、沈

殿物を Hanks solution pH 7.2 にて洗浄後、Ficoll-Conray 法によりリンパ球層を得た。以下 T cell, T γ cell の同定は末梢血中のそれらと同様におこなった。

なお、各成績の解析は、Wilcoxon の順位と検定法、Kendall の順位相関、 χ^2 検定、t 検定または Fisher の直接確率計算によりおこなった。この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率5%以下を有意水準と考えた。

結 果

1) 癌組織内リンパ球浸潤度

a) 組織学的異型度とリンパ球浸潤 (Table 3)

膀胱癌組織の3段階の異型度分類とリンパ球への浸潤度との間には有意な相関を認めなかった。

b) 組織学的深達度とリンパ球浸潤 (Table 4)

組織学的深達度のあきらかな症例57例について深達度とリンパ球浸潤度との関係を検討したが、有意と思われる相関はなく、low stage 群と high stage 群の間にも相関は認めなかった。

c) 組織学的異型度と予後 (Table 5)

96症例について各異型度ごとに、再発なし、再発あり、死亡の3群に分類し、異型度と予後の関係を検討した。異型度が高くなるにしたがい予後は不良となり、再発あるいは死亡の症例が有意に増加した。各異型度間では、grade 2 と grade 3 の間でのみ有意な差を認めた。

d) 組織学的深達度と予後 (Table 6)

Ta から T₄ までの6段階の深達度ごとに、再発なし、再発あり、死亡の3群に分類し、深達度と予後の関係を検討した。深達度が増すにしたがい有意に再発あるいは死亡の症例が増加した。また T₂ 以下の low

Table 3. Relationship between grading and lymphocyte infiltration

Grade	Lymphocyte infiltration			Total
	Poor	Moderate	Marked	
1 * ¹	10	6	8	24
2 * ²	11	7	23	41
3 * ³	26	13	17	56
Total	47	26	48	121

Kendall : N.S.

Wilcoxon :

		* ¹
	* ²	N.S.
* ³	P<0.05	N.S.

Table 4. Relationship between staging and lymphocyte infiltration

Stage	Lymphocyte infiltration			Total
	Poor	Moderate	Marked	
pTa	1		2	3
pT ₁	4	3	7	14
pT ₂	4	3	6	13
pT _{3a}	4	1	6	11
pT _{3b}	1	7	4	12
pT ₄	2	1	1	4
Total	16	15	26	57

Kendall : N.S.

Wilcoxon : N.S. for low stage VS high stage
 (low stage : pTa, pT₁, pT₂,
 high stage : pT_{3a}, pT_{3b}, pT₄.)

Table 5. Relationship between grading and prognosis during the first year after the first operation

Grade	Prognosis			Total
	No recurrence	Recurrence Alive	Dead	
1 * ¹	12	3	2	17
2 * ²	23	4	2	29
3 * ³	23	15	12	50
Total	58	22	16	96

Kendall : $r=0.2511$, $p<0.001$ χ^2 test : rate of no recurrence

		* ¹
	* ²	N.S.
* ³	$p<0.01$	N.S.

stage 群と T_{3a} 以上の high stage 群の間でも有意に非再発症例数の差を認めた.

c) リンパ球浸潤と予後 (Table 7)

リンパ球の浸潤度を, poor, moderate, marked の3段階ごとに, 再発なし, 再発あり, 死亡の3群に分類し, リンパ球浸潤度と予後との関係を検討した. リンパ球の浸潤度が低いほど, 予後は不良となり再発あるいは死亡症例が有意に増加した.

2) 癌組織内のリンパ球の subset の検討

対象とした15症例における末梢血 T cell 比, T γ cell 比はそれぞれ平均 $50.1 \pm 10.9\%$, $15.1 \pm 4.4\%$ であり, 対照群の $64.0 \pm 7.0\%$, $9.8 \pm 3.5\%$ に対し, T

cell 比は有意に低く, T γ cell 比は有意に高かった.

癌組織内の T cell 比は平均 $43.4 \pm 7.6\%$ であり, 同一患者の末梢血中 T cell 比の平均より若干低い傾向を認めたが, 推計学的には有意差は認めなかった. 癌組織内の T γ cell 比の平均は, $33.9 \pm 10.0\%$ と同一患者の末梢血中の T γ cell 比の平均よりも有意に高値を示した (Table 8).

癌組織の異型度別に末梢血中の T cell 比, T γ cell 比を検討すると, 異型度の上昇とともに T cell 比は減少, T γ cell 比は増加の傾向は認めるが, 有意な差は認めなかった. 癌組織内の T cell 比, T γ cell 比も異型度との間に有意な相関を認めなかった (Table

Table 6. Relationship between staging and prognosis during the first year after the first operation

Stage	Prognosis			Total
	No recurrence	Recurrence Alive	Dead	
pTa				
pT ₁	5	1		6
pT ₂	8	1	1	10
pT _{3a}	5	2	2	9
pT _{3b}	3	4	4	11
pT ₄	1		2	3
Total	22	8	9	39

Kendall : $r=0.4143$, $p<0.001$

Fisher : rate of no recurrence

 $p<0.05$ for low stage VS high stagelow stage : pTa, pT₁, pT₂,high stage : pT_{3a}, pT_{3b}, pT₄,

Table 7. Relationship between lymphocyte infiltration and prognosis during the first year after the first operation

Lymphocyte infiltration	Prognosis			Total
	No Recurrence	Recurrence Alive	Dead	
Poor * ¹	17	9	9	35
Moderate * ²	13	3	4	20
Marked * ³	27	10	2	39
Total	57	22	15	94

Kendall : $r=-0.2001$, $p<0.005$ χ^2 test : rate of no recurrence

		* ¹
	* ²	N.S.
* ³	N.S.	N.S.

8).

深達度と末梢血および癌組織内の T cell 比, T γ cell 比についても検討したが, 有意な相関は認めなかった (Table 9).

また 3 例において癌組織の表層部と基底部の浸潤リンパ球の T cell 比, T γ cell 比を測定した. 対象は 3 例とも広基性の腫瘍であり, 表層部と基底部の境界は肉眼的な腫瘍の厚さのほぼ中間部とした. 基底部の

リンパ球の T cell 比は $43.1 \pm 0.6\%$, T γ cell 比は $33.3 \pm 10.6\%$, 表層部の T cell 比は $58.0 \pm 1.0\%$, T γ cell 比は $21.9 \pm 6.4\%$ であり, T cell 比については基底部と表層部の間に有意な差を認めたが, T γ cell 比については有意差を認めなかった (Table 10).

考 察

従来より担癌患者においては細胞性免疫能が低下す

Table 8. Relative distributions of lymphocyte subsets both in peripheral blood and within bladder cancer tissue of each grade (mean S.D.%)

Grade	Peripheral blood		Bladder cancer tissue	
	T cell	Tr cell	T cell	Tr cell
1 (n=4)	59.5±11.5	13.0±2.4	40.7±13.2	33.6±7.6
2 (n=4)	49.4±12.3	15.6±3.5	41.9±12.2	42.0±11.1
3 (n=7)	46.4±9.7	15.9±5.7	44.9±5.7	29.4±8.5
Total	50.1±9.7 *1	15.1±4.4 *2	43.4±7.6 *3	33.9±10.0 *4

t test : N.S. for *1 VS *3, $P<0.001$ for *2 VS *4,
N.S. for each grade of T cell and Tr cell in both
peripheral blood and cancer tissue.

Table 9. Relative distributions of lymphocyte subsets both in peripheral blood and within bladder cancer tissue of low and high stages (mean±S.D.%)

Stage	Peripheral blood		Bladder cancer tissue	
	T cell	Tr cell	T cell	Tr cell
Low stage (n=9)	53.5±11.9	15.0±3.4	41.0±7.6	36.5±11.6
High stage (n=6)	43.9±5.0	15.3±6.0	45.8±7.5	30.0±5.6

t test : N.S. for low stage VS high stage of T cell and Tr cell
in both peripheral blood and cancer tissue

Table 10. Relative distributions of lymphocyte subsets both within basal area and superficial area of bladder cancer tissue (mean S.D.%)

Area	T cell	Tr cell
Basal	43.1±0.6	33.3±10.6
superficial	58.0±1.0	21.9±6.4

(n=3)

t test : T cell ; $P<0.001$
Tr cell ; N.S.

と考えられており、泌尿器科領域の担癌患者についても同様の結果であるとの報告が多くみられる。そしてその細胞性免疫能の指標として、遅延型アレルギー反応^{11,12)}(PPD 反応, PHA 反応, DNCB 反応など), PHA によるリンパ球の幼若化率^{13,14)}, マクロファージ遊走阻止試験¹⁵⁾, 末梢血リンパ球の subset^{16~18)}などが用いられている。なかでも近年は、リンパ球の subset の変動についての報告が多い。

いっぽう、膀胱癌組織へのリンパ球の浸潤についての病理組織学的検討は以前より多くの報告があり、リンパ球浸潤の程度と癌組織の異型度、深達度、患者の予後などとの関係についても諸家の報告^{19,20)}がある。しかし、病理組織学的検討では、さまざまな subset のリンパ球を統括してその浸潤形態を観察するにとどまる。担癌患者において、全身性の細胞性免疫能の変動としてリンパ球 subset の変動があれば、生体と癌

組織の接点である癌組織周囲での局所性免疫の表現として、癌組織周囲の浸潤リンパ球の subset の変動も当然予測されることである。そこでわれわれは、膀胱癌組織を病理組織学的にリンパ球浸潤の面から検討するとともに、癌組織内の浸潤リンパ球の subset についても検討した。

1) 病理組織標本についての検討

病理組織学的には、癌の浸潤部にはリンパ球の浸潤が多くみられ、それは癌の浸潤に対する宿主の反応を示している、かなり以前より考えられており、Russel は1908年初めて Stromal reaction という用語でこの現象を表現したといわれている²¹⁾。さらにリンパ球浸潤の意義について、McCarty and Mahle²²⁾ が1921年に胃癌において、異型度が低く癌組織内にリンパ球浸潤がいちじるしいものは、異型度が高くリンパ球浸潤が少ないものより予後が良好であると報告し、それ以後細胞性間質反応、とくにリンパ球および形質細胞の浸潤が強いものは、弱いものに比較して一般に予後が良好であるという報告が各分野において大勢を占めている(乳癌²³⁾、子宮癌⁷⁾、胃癌^{22,24)}、腎癌²⁵⁾、結腸癌²⁶⁾、睪丸腫瘍²⁷⁾など)。膀胱癌についても、1970年 Sarma²⁸⁾は、癌の異型度の増強とともにリンパ球浸潤の程度が低くなる、換言するとリンパ球浸潤が強いものほど異型度は低いということを述べている。また癌の深達度とリンパ球浸潤の関係では、リンパ球浸潤が強くなるにしたがい、癌の深達度は低くなると報告している。しかし Mostofi²⁹⁾は、異型度に関係なく81%にリンパ球浸潤が認められたと報告し、Tanakaら³⁰⁾も各異型度群間にリンパ球浸潤度の差はなく、リンパ球浸潤と膀胱癌患者の生存率との間にあきらかな関係はないとしている。わが国でも、井関ら²⁰⁾は、リンパ球浸潤と予後との間には相関ありとしているが、松村ら¹⁹⁾は相関なしとしており、現在のところリンパ球浸潤と予後との関係についてはあきらかでないというのが実際である。しかし、今回のわれわれの検討では、 $P < 0.005$ でリンパ球浸潤の少ないものほど再発あるいは死亡の症例が増加する傾向を認めた。また癌の異型度あるいは深達度とリンパ球の浸潤度の間には、有意な相関を認めなかった。

以上のごとくリンパ球浸潤度と癌組織の組織学的状態あるいは患者の予後との間には、一定の関係は見い出されておらず、まったく逆の結果を報告している場合さえある。これは癌組織に対する宿主の局所反応がリンパ球浸潤のみに顯れるのではなく、リンパ球以外の細胞性浸潤も関係し、さらに線維性の間質反応も関係している²⁰⁾ためと思われる。また、対象が膀胱癌と

いう尿路系の癌であることから、癌の存在によりひきおこされる二次的感染の存在も考慮すれば、リンパ球浸潤が癌に対する局所性免疫の一部であると速断することはできない。これらの点より膀胱癌においては、リンパ球浸潤度と癌の組織学的形態との関係で結論が定まらないのではないかと考えられる。

2) 癌組織内のリンパ球の subset の検討

膀胱癌患者の細胞性免疫能の研究として、近年患者の末梢血中のリンパ球およびその subset の変動についての報告が散見されるようになってきた。末梢血 T cell 比については、O'Toole³¹⁾、西村ら³²⁾は、対照群に比してほとんど差を認めなかったと報告し、いっぽう西尾ら¹⁶⁾、島谷ら¹⁷⁾は、対照群よりも低値を示したと報告している。また酒井¹⁸⁾は、膀胱癌では high grade, high stage 群は対照群より有意に末梢血 T cell 比が低下していたと報告している。さらに島谷ら¹⁷⁾は、末梢血 T γ cell 比は対照群より有意に高値であったとしている。しかし、いまだリンパ球の subset を網羅しているものではなく、また膀胱癌患者の末梢血を対象としたもので、癌組織という局所におけるリンパ球の subset の研究は非常に少ない。そこで局所に浸潤したリンパ球の subset について検討を試みた。

なお当実験系において、リンパ球の回収量は、病理組織標本にてリンパ球浸潤が moderate ないし marked の症例で $10^4 \sim 10^6$ 個/g であった。またトリプシン処理によるリンパ球の viability への影響について Trypan blue 染色で検討したが、viability の変動は10%以内であり、末梢血中の T cell 比、T γ cell 比の変動も10%以内であった。以上より、トリプシン処理によるリンパ球の viability および表面 receptor への影響はあまり重視する必要がないと思われた。

癌組織内の T cell 比は同一患者の末梢血 T cell 比より若干低値であったが有意差は認めなかった。癌組織内においては、基底部すなわち正常組織に近接する部位が $43.1 \pm 0.6\%$ であったのに対し、表層部すなわち癌組織内部では $58.0 \pm 1.0\%$ と有意に高値を示した。菊地ら³³⁾は、抗 T、抗 B 血清を用いた蛍光抗体法で、胃癌においては T cell は癌細胞に密接してみられることが多く、B cell は間質リンパ球に相当し、癌細胞内にはほとんどみられないと報告している。癌組織における浸潤 T cell の機能について明確な結論がでない現在、以上の現象の説明はできないが、少なくとも癌組織に対する宿主の局所反応の主体は T cell が担っているということができよう。

癌組織内の T γ cell 比は $33.9 \pm 10.0\%$ であり、末梢血の $15.1 \pm 4.4\%$ よりも有意に高値を示した。この

現象について赤座³³⁾は2つのメカニズムを想定している。ひとつは血中の Precursor cell が Tumor antigen の影響をうけ、T_γ cell に分化するという考え方である。他の1つは血中の T_γ cell が組織中に蓄積してくるという考え方である。この2通りの考え方は、Tumor host relationship という観点からすればうなずけることであり、前者は、リンパ球浸潤を促しさらに T_γ cell の集積を促すという癌組織側の因子を重視するものであり、後者は、癌組織に対する宿主の免疫能を重視した考え方である。これらは仮説であるが、おそらくひとつの考え方のみで説明されるものではなく、両者が相互に関係しているものと考えられる。癌組織内での T_γ cell の分布をみると、表層部よりも基底部においてやや多い傾向はあるが、有意の差はみられなかった。この点については、他の T cell subset の分布について検討が必要と思われた。

T_γ cell の機能については現在 Suppressor T cell とする考え方¹⁰⁾と、Killer T cell とする考え方³⁴⁾があるが、T_γ cell とは元来一種の表面 receptor の有無による分類であり、単一の種類のリンパ球と断定することはできず、おそらく少なくとも上記の2種の機能を有する T cell の集合と考えられる。それでは癌組織内に浸潤した T_γ cell はどちらの機能が優位かということが問題である。Suppressor T cell 優位であれば、T_γ cell の集積は癌組織による生体の細胞性免疫能の低下に関係するのではないかと考えられ、Killer T cell 優位であれば、癌組織に対する生体の排除機構と関係するのではないかと考えられる。現在のところ癌組織内のリンパ球の抽出過程および同定過程において、リンパ球の機能をそのまま保持しているという保証はなく、今後機能によるリンパ球 subset の分類が可能となれば、癌患者の局所的な免疫機構をより詳細に説明できるものと思われる。

結 語

膀胱癌組織周囲の局所的な細胞性免疫能を検討する目的で、膀胱癌の病理組織標本について、リンパ球浸潤の度合と異型度、深達度、患者の予後との関係について検討した。さらに癌組織に浸潤したリンパ球の subset (T cell 比, IgG Fc receptor(+) T cell 比) を測定し以下の結論を得た。

1. 膀胱癌の異型度および深達度とリンパ球の浸潤度の間には、有意な相関を認めなかった。
2. 膀胱癌の異型度および深達度が高くなるにしたがい、癌の再発例あるいは死亡例が有意に増加する傾向にあった。またリンパ球浸潤度が低いほど、再発例、

死亡例が有意に増加した。

3. 膀胱癌患者の末梢血中の T cell 比, T_γ cell 比は、対照群(健康人および泌尿器科的良疾患患者)のそれらより、T cell 比は有意に低く、T_γ cell 比は有意に高値を示した。

4. 膀胱癌患者の末梢血中および癌組織内のリンパ球の T cell 比, T_γ cell 比の比較では、T cell 比は血中と癌組織内とでは有意差は認めなかったが、T_γ cell 比は癌組織内のほうが血中よりも有意に高値を示した。

5. 癌組織の基底部と表層部での浸潤リンパ球の分布は、T cell 比は基底部が $43.1 \pm 0.6\%$ であるのに対し、表層部は $58.0 \pm 1.0\%$ と有意に高値を示した。T_γ cell 比は基底部で若干高値を示すものの有意差は認めなかった。

以上の結果より、膀胱癌組織へのリンパ球浸潤の意義について文献的考察およびリンパ球 subset の機能による Tumor host relationship についての考察を加えた。

本論文の要旨の一部は、第31回泌尿器科中部連合総会において発表した。

文 献

- 1) Gatti RA and Good RA: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. *Cancer* 28: 89~98, 1971
- 2) 小林 登: 小児悪性腫瘍の免疫、人癌と免疫、藤井源七郎他編集, 321~332, ライフサイエンス, 東京, 1976
- 3) 岸本 進・荒木弘一: 担癌の免疫応答に及ぼす影響。人癌と免疫、藤井源七郎他編集, 126~175, ライフサイエンス, 東京, 1976
- 4) 漆崎一朗: 癌患者の免疫能。癌の臨床 24: 378~385, 1978
- 5) 菊地浩吉・金谷 隆・山岡 博・石井良文・小柴博文・石橋文利: 人癌患者における細胞性免疫。医学のあゆみ 91: 394~399, 1974
- 6) 笹岡和夫・篠田英和・阿南貞雄: Acid Naphthyl Acetate Esterase (ANAE) 染色法による悪性リンパ腫の T, B cell type の解析。西日皮膚 42: 434~442, 1980
- 7) Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG and Parker JC: The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 41: 228~234, 1978

- 8) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：泌尿器科・病理膀胱癌取扱規約。第1版，金原出版，東京，1980
- 9) 橋 武彦・石川美智子・中沢真平：ヒト・リンパ球，T細胞・B細胞の微量測定法。免疫実験操作法Ⅲ，日本免疫学会編，683～687，1973
- 10) Moretta L, Webb SR, Grossi CE, Lydyard PM and Cooper MD: Functional analysis of two human T cell subpopulations: Help and Suppression of B cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG. *J Exp Med* **141**: 184～200, 1977
- 11) 松浦 健・郡 健二郎・井口正典・秋山隆弘・栗田 孝：泌尿器科悪性腫瘍患者における免疫能の検討，担癌患者の PHA 皮内反応。泌尿紀要 **25**: 489～494, 1979
- 12) 上田 昭一・崎山 仁・平山 英雄・梶谷 雅春・松下 和孝・山崎 浩蔵：泌尿器悪性腫瘍における DNCB 皮膚反応。西日泌尿 **41**: 861～866, 1979
- 13) 香川 征・矢野五月：泌尿器科疾患におけるリンパ球幼若化現象。西日泌尿 **36**: 402～405, 1974
- 14) 森永 修：膀胱腫瘍患者の免疫能。日泌尿会誌 **69**: 197～203, 1978
- 15) 酒井俊助：膀胱腫瘍患者と比較した上部尿路腫瘍患者の細胞性免疫能とその術後経過。日泌尿会誌 **71**: 527～543, 1980
- 16) 西尾正一：膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究。泌尿紀要 **23**: 367～375, 1977
- 17) 島谷 昇：膀胱腫瘍患者の IgG Fc receptor 陽性 T 細胞について。泌尿紀要 **27**: 637～647, 1981
- 18) Catalona WJ, Tarpley JL, Chretien PB and Deprey C: Lymphocyte stimulation in urologic cancer patients. *J Urol* **112**: 373～377, 1974
- 19) 松村陽右・新島端夫：膀胱腫瘍の臨床的統計的研究。日泌尿会誌 **68**: 1～10, 1977
- 20) 井関達男・山本啓介・西尾正一・前川正信・安本亮二・松村俊宏・辻田正昭：膀胱腫瘍の病理組織学的研究。日泌尿会誌 **72**: 1138～1144, 1981
- 21) Ioachim HL: The stromal reaction of tumors: An expression of immune surveillance. *J Natl Cancer Inst* **57**: 465～475, 1976
- 22) McCarty WC and Mahle AE: Relationship of differentiation: Lymphocyte infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J Lab Clin Med* **6**: 473～480, 1921
- 23) Black MM, Speer FD and Opler SD: Structural representation of tumor host relationship in mammary carcinoma. *Biologic and prognostic significance. Am J Clin Path* **26**: 250～265, 1956
- 24) Black MM, Freeman C, Torbjorn M, Harvei S and Cutler S: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional nodes. *Cancer* **27**: 703～711, 1971
- 25) 松田 稔・長船匡男・古武敏彦・園田孝夫：腎細胞癌，発育形式およびリンパ球浸潤の臨床的意義。日泌尿会誌 **67**: 1064～1069, 1976
- 26) 田中貞夫・中村敬夫・佐藤栄一：回盲部癌とS状結腸癌の病理学的比較研究，癌の臨床 **27**: 1349～1354, 1981
- 27) Dixon EJ and Moore RA: Testicular tumor, A clinico-pathological study. *Cancer* **6**: 427～454, 1953
- 28) Sarma KP: The role of lymphoid reaction in bladder cancer. *J Urol* **104**: 843～849, 1970
- 29) Mostofi FK and Sesterhenn I: Lymphocytic infiltration in relationship to urologic tumors. *Natl Cancer Inst Monogr* **49**: 133～141, 1978
- 30) Tanaka T, Cooper EH and Anderson CK: Lymphocyte infiltration in bladder carcinoma. *Rev Europ Etudes Clin et Biol* **15**: 1084～1089, 1970
- 31) O'Toole C, Stejskal V and Perlmamm P: Lymphoid cells mediating tumor specific cytotoxicity to carcinoma of the urinary bladder. *J Exp Med* **139**: 457～466, 1974
- 32) 西村泰司・Richie E: 膀胱腫瘍患者における細胞性免疫。日泌尿会誌 **67**: 1013～1017, 1976
- 33) 赤座英之：尿路悪性腫瘍における腫瘍内リンパ球浸潤の意義。日泌尿会誌 **72**: 86～97, 1981
- 34) Gupta S, Fernandes G, Nair M and Good RA: Spontaneous and antibody-dependent cell mediated cytotoxicity by human T cell subpopulations. *Proc Natl Acad Sci USA* **75**: 5137～5141, 1978

(1983年3月16日受付)